

Da compreensão atual às perspectivas futuras na Síndrome de Sjögren: uma revisão integrada da literatura e análise das tendências emergentes

Transitioning from present insights to future outlooks in Sjögren's Syndrome: an integrated review of literature and analysis of developing trends

Bruno Cateb Resende de **OLIVEIRA**¹; Guilherme Bosshard **PERETI**¹; Guilherme Henrique Montera **LUCILIO**¹; Pedro Slindvain Bagnariolli **FREITAS**¹; Shadia Abdul Hadi El **KHATIB**¹; Victoria Torquato **VIANA**¹; Karina Antero Rosa **RIBEIRO**¹; André Lisboa **RENNÓ**¹

RESUMO

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune crônica que afeta principalmente as glândulas exócrinas, resultando em sintomas de xerostomia e xeroftalmia. A patogênese da doença é complexa, envolvendo alterações funcionais e respostas imunes inadequadas que resultam em inflamação e danos aos tecidos. Embora não haja cura para a síndrome de Sjögren, há várias opções de tratamento disponíveis para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Terapias sintomáticas, estimulantes da produção lacrimal e salivar, anti-inflamatórios locais e imunomoduladores são algumas das abordagens terapêuticas atualmente utilizadas. Além disso, novos alvos terapêuticos e tratamentos personalizados estão sendo investigados para melhorar o manejo da Síndrome de Sjögren. Compreender a patogênese e a fisiopatologia da doença é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e melhorias nos desfechos clínicos para os pacientes.

Termos de indexação: Síndrome de Sjögren, Processo Imunológico, Doença Autoimune.

ABSTRACT

Sjögren's Syndrome is a chronic autoimmune disease that primarily affects the exocrine glands, leading to dryness of the eyes and mouth. The pathogenesis of the disease involves a complex interplay between immune dysregulation, inflammation, and glandular dysfunction. This article presents an overview of the pathophysiology of Sjögren's Syndrome, including the functional alterations and immune responses involved. Additionally, current therapeutic options, including replacement and retention therapy, stimulation of glandular production, and modulation of the immune response, are discussed. Future directions for research in developing more specific and effective therapies for Sjögren's Syndrome are also presented.

Indexing terms: Sjögren's Syndrome, Immune Process, Autoimmunity.

¹ Faculdade São Leopoldo Mandic, Curso de Medicina. Rua José Rocha Junqueira, 13, Swift, 13045-755, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para: AL Rennó. E-mail: andre.renno@slmandic.edu.br

Como citar este artigo

Oliveira BCR, Pereti GB, Lucilio GHM, Freitas PSB, Ei Khatib SAH, Viana VT, Ribeiro KAR, Rennó AL. Da compreensão atual às perspectivas futuras na Síndrome de Sjögren: uma revisão integrada da literatura e análise das tendências emergentes. InterAm J Med Health. 2025;8:e20250258. <http://doi.org/10.31005/iajmh.v8i.258>



INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune inflamatória que se caracteriza pela infiltração linfocitária em tecidos exócrinos e não exócrinos [1]. Afeta principalmente mulheres, com prevalência de 9 para 1 em relação aos homens e raramente atinge crianças [2]. SS pode ser primária (SSp) ou secundária (SSs), associada a outras doenças autoimunes [3]. Seu diagnóstico se baseia em critérios clínicos, sorológicos e histopatológicos [4]. Fatores como infecções virais ou bacterianas foram sugeridos como potenciais gatilhos da resposta imune ao tecido glandular em pacientes com SS [5]. Manifestações clínicas incluem xerostomia, xeroftalmia, artralgia e fadiga, com envolvimento de diversos órgãos [6]. O tratamento busca aliviar sintomas, prevenir complicações e controlar a atividade da doença, utilizando terapia de reposição de saliva e lágrimas, anti-inflamatórios e imunossupressores [7, 8, 9]. Novas terapias têm surgido nos últimos anos [7-9]. O tratamento inclui medidas de reposição, retenção e estimulação de produção de saliva e lágrimas, bem como o uso de agentes anti-inflamatórios locais e imunossupressores sistêmicos [7-9]. As terapias personalizadas e novos alvos terapêuticos estão sendo investigados, com o objetivo de melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais desses tratamentos [7-9].

O principal objetivo deste artigo é realizar uma revisão integrada da literatura sobre a Síndrome de Sjögren, abordando aspectos como sintomas predominantes, critérios diagnósticos, mecanismos imunopatológicos e tratamentos farmacológicos disponíveis.

METODOLOGIA

Trabalho de revisão integrado da literatura sobre a síndrome de Sjögren. Para assegurar a relevância e confiabilidade, critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos. Incluímos artigos em periódicos revisados por pares discutindo fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações da Síndrome de Sjögren, publicados em inglês, português ou espanhol.

As bases de dados consultadas incluíram PubMed, Scielo, Uptodate e Google Scholar. Adotamos um critério de fator de impacto igual ou superior a 3,258, por evidências que associam fatores de impacto acima de 3 a maior prestígio e qualidade [10]. Os descritores para busca e análise dos artigos foram: Síndrome de Sjögren, Autoimunidade, Revisão literária, Doença crônica, Diagnóstico e Tratamento.

Os critérios de exclusão eliminaram estudos não diretamente relacionados à Síndrome de Sjögren, além de estudos sem revisão por pares ou em revistas sem reconhecimento acadêmico. Excluímos também artigos com informações desatualizadas ou já refutadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores etiológicos

A Síndrome de Sjögren, inicialmente descrita em 1933 e anteriormente conhecida como síndrome de Mikulicz, é uma doença autoimune predominantemente em mulheres idosas [11,12]. Estudos recentes indicam que a SS afeta 0,5% a 2% das mulheres, sendo que 2% das mulheres a partir da 6ª década de vida apresentam características de SSp, como olhos e boca secos [7].

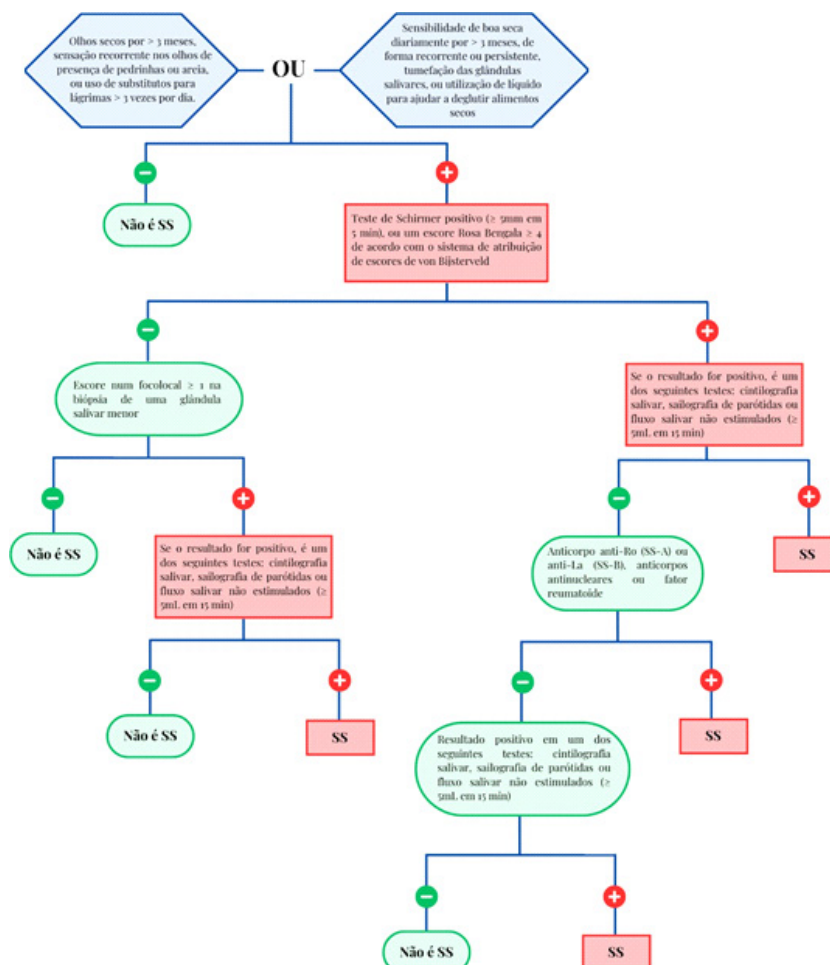
A etiologia da SS é multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores genéticos e ambientais, dentre eles o tabagismo, deficiência de vitamina D, hormônios, exposição a agentes químicos e biológicos e fatores psicossomáticos [13]. A SS está fortemente associada a genes específicos do complexo de histocompatibilidade maior, como os genes HLAB8, HLADw3 e HLADR3, e genes relacionados à ativação do sistema do interferon tipo I (IFN-1) [3]. A associação ao gene HLA específico varia em concordância com a origem étnica do indivíduo [7].

Adicionalmente, várias infecções virais têm sido associadas à desencadeamento de SS em indivíduos geneticamente predispostos, incluindo o vírus Epstein-Barr, o vírus Coxsackie, o citomegalovírus, o Human T Lymphotropic Virus 1 (HTLV1), o herpesvírus humano tipo 6 (HHV6) e tipo 8 (HHV8) [7]. Em relação à pandemia de COVID-19, pesquisas recentes têm mostrado que os homens são mais suscetíveis ao desenvolvimento da SS após a infecção do que as mulheres [7]. Acredita-se que isso esteja parcialmente relacionado a diferenças hormonais e imunológicas entre os sexos, com o sistema imunológico feminino apresentando uma maior capacidade de resposta aos patógenos virais, compensando a diferença de prevalência entre os sexos da doença [15,16].

É notável também a prevalência de SS em pacientes com outras doenças autoimunes. Dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, 10% a 25% apresentam SS e dos pacientes com artrite reumatoide, 30% a 50% apresentam SS [14].

Classificação e diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Sjögren primária e secundária, estabelecido pela Comunidade Europeia em 2002, considera características clínicas e laboratoriais. Os critérios incluem sintomas ligados à disfunção das glândulas lacrimais e/ou salivares, tais como boca seca, cáries frequentes, necessidade de hidratar a boca constantemente e dificuldades para deglutir alimentos sólidos [17]. Outro critério é o resultado positivo no teste de Schirmer, que mede a produção lacrimal, e a avaliação da qualidade da lágrima, através do teste com corante Rosa Bengala [17]. Por fim, investiga-se a presença de anticorpo antinuclear de alto título e de autoanticorpos específicos, como anti-Ro (SSA) e/ou anti-La (SSB) (figura 1) [14].



Para a SSp, o diagnóstico requer a satisfação dos critérios de 1 a 4, excluindo a presença de outra doença autoimune. Já para a SSs, além de preencher os critérios 1 a 4, é necessária a evidência de outra doença autoimune associada, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico ou esclerodermia [18].

Esses critérios não são absolutos e podem não se aplicar a todos os pacientes com síndrome de Sjögren, mas são úteis para orientar o diagnóstico e a investigação clínica [19].

O diagnóstico SS tem passado por significativa evolução ao longo dos anos, com métodos mais antigos, como os critérios de San Diego (1986) e San Francisco (1994), perdendo relevância devido às suas limitações [20]. O critério de San Francisco baseava-se principalmente na biópsia de glândula salivar e no diagnóstico de ceratoconjuntivite seca, enquanto o critério de San Diego considerava elementos como ceratoconjuntivite seca, diminuição da salivação, biópsia de glândula salivar e a presença de autoanticorpos séricos [20]. Embora estes métodos tenham sido importantes no passado, atualmente são considerados insuficientes para um diagnóstico completo da SS, por não cobrirem todas as manifestações da doença [20].

Recentemente, os critérios propostos pelo American-European Consensus Group (2002) são utilizados. Este método abrangente inclui avaliações de sintomas oculares e orais, exame objetivo da disfunção ocular, biópsia da glândula salivar e testes para a presença de autoanticorpos específicos [21]. É importante ressaltar que a biópsia de glândula salivar, um dos exames mais essenciais, requer que haja um infiltrado linfoplasmocitário com 50 ou mais linfócitos para ser considerada positiva para SS [21]. Além disso, este critério leva em consideração diferentes níveis de gravidade da doença, classificando os pacientes em SSp provável, SSp e SSs dependendo da combinação de sintomas e resultados de testes [21].

No entanto, apesar do consenso do American-European Consensus Group ser atualmente o método mais aceito, ele não é o único critério para diagnóstico. Deve-se considerar a importância de uma avaliação clínica abrangente que leve em conta a história médica do paciente, exames físicos e avaliação da gravidade e frequência dos sintomas [22]. A avaliação de sinais e sintomas clínicos, combinada com exames de laboratório, auxilia no diagnóstico preciso e na avaliação do progresso da doença [22]. A combinação desses critérios fornece uma imagem mais completa, tornando possível um diagnóstico mais preciso e um plano de tratamento mais eficaz [22].

Alterações macroscópicas e microscópicas

Nas alterações macroscópicas da SS, a xerostomia e/ou xeroftalmia destaca-se, sendo relatada em 98% dos pacientes, enquanto 89% apresentam ambos os sintomas [23]. A redução da produção salivar pode causar disfagia, disgeusia, dor e sensação de queimação, evidenciada pelo exame físico da boca [24]. Anormalidades do filme lacrimal devido à disfunção da glândula lacrimal causam inflamação crônica da superfície ocular [25]. Aumento recorrente ou crônico das principais glândulas salivares, particularmente as parótidas, ocorre em cerca de um terço dos pacientes [22].

As manifestações dermatológicas incluem xerose, secreção vaginal reduzida e eritema anular [26, 27]. O envolvimento do sistema nervoso, ocorrendo em até 20% dos pacientes, pode afetar o sistema nervoso central e periférico, sendo a neuropatia atáxica sensorial e a neuropatia dolorosa de pequenas fibras as formas mais comuns [28].

Na análise microscópica por biópsia, destaca-se o foco linfocítico em lâminas coradas com hematoxilina e eosina (HE), um critério sugestivo de SS quando há 1 ou mais focus score (infiltrado linfocitário com mais de 50 células mononucleares em uma área de 4 mm²) [29]. Esta é a principal característica patológica em glândulas salivares menores, com destruição das células epiteliais pelo infiltrado linfocítico, substituindo o tecido glandular por células mononucleares [30]. Outras características histopatológicas como ectasia e proliferação ductal, substituição dos ácinos por fibrose, edema, proliferação vascular e progressiva substituição do parênquima por tecido adiposo também podem ser observadas [31].

As glândulas salivares maiores apresentam lesões linfoepiteliais, com proliferação de células ductais e densos infiltrados linfocitários substituindo o parênquima glandular [32]. A aparência final é de completa destruição dos ácinos e substituição por células mononucleares, com células B e T segregadas em áreas separadas [33].

Mecanismo imunopatológico

A SS é uma doença autoimune cuja etiologia pode ser atribuída a uma variedade de gatilhos [13]. A predisposição genética, o desequilíbrio hormonal, especialmente em mulheres, certos hábitos de vida como o tabagismo, e exposições a patógenos, são todos fatores conhecidos por contribuir para o desenvolvimento da SS [13].

Neste contexto, ocorre a apoptose das células epiteliais das glândulas exócrinas [34]. Essas células, ao se romperem, liberam autoantígenos como as proteínas Ro (ou SSA) e La (ou SSB) [34]. Normalmente, estas proteínas estão envolvidas no processamento de RNAs dentro das células [34]. Quando liberadas devido à apoptose, no entanto, elas podem estimular a produção de autoanticorpos Anti-Ro/ SSA e Anti-La/SSB [34].

Paralelamente, ocorre um aumento na expressão do Fator Ativador de Células B (BAFF), uma proteína essencial para a maturação e sobrevivência das células B [9, 33]. No contexto da SS, o aumento do BAFF permite que células B autoreativas, que normalmente seriam eliminadas, sobrevivam e produzam autoanticorpos, incluindo o Fator Reumatoide (FR) [9, 35]. O FR é um autoanticorpo que forma complexos com o fragmento Fc das IgG, desencadeando uma resposta de hipersensibilidade do tipo III, e assim, contribuindo para a inflamação e disfunção glandular [9, 35].

Além disso, também ocorre uma resposta de hipersensibilidade do tipo IV, mediada por células T citotóxicas CD8+ [35]. Estas células são ativadas pela apresentação de autoantígenos e, uma vez ativadas, podem matar diretamente as células-alvo, contribuindo para o dano tecidual e disfunção glandular observada na SS [8, 35].

A resposta imunológica a esses autoantígenos é avaliada através da investigação de fator antinuclear que detecta a presença de autoanticorpos contra várias proteínas intracelulares, incluindo as citadas SSA/Ro e SSB/La [36]. Essas alterações permitem que sejam constatadas no teste, servindo como um importante marcador de doenças autoimunes [21, 36].

Na SS os eventos imunopatológicos ocorrem independentemente, enquanto na secundária, eles ocorrem em associação com outras doenças autoimunes [32]. A transição de um estado para o outro ainda não é completamente compreendida, mas acredita-se que esteja ligada a um ambiente imunológico já propenso à autoimunidade [13, 34].

Com a evolução da síndrome é possível observar a extensão da resposta autoimune para além das glândulas exócrinas, atingindo órgãos como pulmões e vagina, e causando vasculite, uma inflamação dos vasos sanguíneos [35, 36]. A vasculite associada à SS é tipicamente uma vasculite leucocitoclástica, que resulta em lesões na pele e, em casos graves, pode afetar outros órgãos [37, 38].

Terapêutica atual e perspectivas

Os alvos terapêuticos atuais para a SS têm como principal objetivo o controle dos sintomas e a modulação da resposta imune subjacente [4]. A SS é uma condição sem cura atualmente, e o tratamento visa principalmente aliviar os sinais e sintomas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Diversas abordagens terapêuticas têm sido utilizadas com esse objetivo.

Uma estratégia é a terapia de reposição e retenção, que envolve a administração de colírios lubrificantes sem conservantes, colírios hipotônicos ou isotônicos à base de hialuronato de sódio, que se mostraram eficazes na redução dos sintomas oculares [11, 40]. Além disso, medidas como a oclusão dos pontos lacrimais e a tarsorrafia são adotadas para reter mais líquido lacrimal na superfície ocular [3]. A adoção de medidas de higiene bucal e ocular adequadas é fundamental para evitar complicações decorrentes da xerostomia e da ceratoconjuntivite seca [40]. Outra abordagem terapêutica, busca estimular a produção lacrimal e salivar. Nesse sentido, agonistas muscarínicos por via oral, como pilocarpina e cevimeлина, têm sido utilizados para aumentar a produção de lágrimas e saliva, aliviando os sintomas associados à secura da boca e dos olhos [4].

A redução da inflamação local é importante no tratamento da SS [5]. A administração local de corticosteroides tem sido utilizada para diminuir o processo inflamatório e estabilizar a superfície ocular, alcançando uma taxa de sucesso

de 41% [5]. Além disso, a ciclosporina-A tópica tem mostrado retardar a destruição das glândulas lacrimais, promovendo a apoptose dos linfócitos, prevenindo a apoptose das células acinares e conjuntivais, e reduzindo a infiltração de linfócitos e plasmócitos no tecido glandular [6].

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e corticosteroides podem ser usados para controlar a inflamação e a dor articular em casos leves a moderados da doença [42]. Os AINEs podem aliviar a dor e a inflamação ao inibir a síntese de prostaglandinas, enquanto os corticosteroides agem suprimindo a resposta imune e a liberação de citocinas pró-inflamatórias [42]. Para casos mais graves e refratários, agentes imunossupressores, como a ciclosporina e a azatioprina, podem ser utilizados para controlar a atividade da doença e prevenir danos aos órgãos afetados [3].

A modulação da resposta imune também desempenha um papel importante no tratamento da SS. Agentes imunomoduladores são utilizados para reduzir a intensidade da resposta imune, diminuindo a linfoproliferação e a produção de autoanticorpos. Além disso, uma dieta rica em ácidos graxos ômega apresenta efeitos anti-inflamatórios [44]. Outra abordagem promissora é a administração oral de baixas doses de interferon- α por várias semanas, que demonstrou melhorar a salivação em pacientes com SS [45]. Além disso, ação farmacológica sobre as citocinas BAFF e GM-CSF, os fatores EGF e GM-CSF e as proteínas miR-744-5p e do grupo JAK têm se mostrado extremamente promissoras, por desempenharem papel-chave na regulação imunológica da doença [46, 47].

Em relação às terapias mais específicas e futuras, uma abordagem importante é o tratamento molecular por meio de anticorpos monoclonais, como o rituximab (figura 2), que tem como alvo os linfócitos B, podendo melhorar os sintomas e reduzir a atividade da doença em pacientes com síndrome de Sjögren primária, bem como reduzir a resposta imune celular por meio da redução de ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+ [9]. Outros alvos terapêuticos em investigação incluem a inibição das vias de sinalização das citocinas, como o bloqueio do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e da interleucina-6 (IL-6) [34].

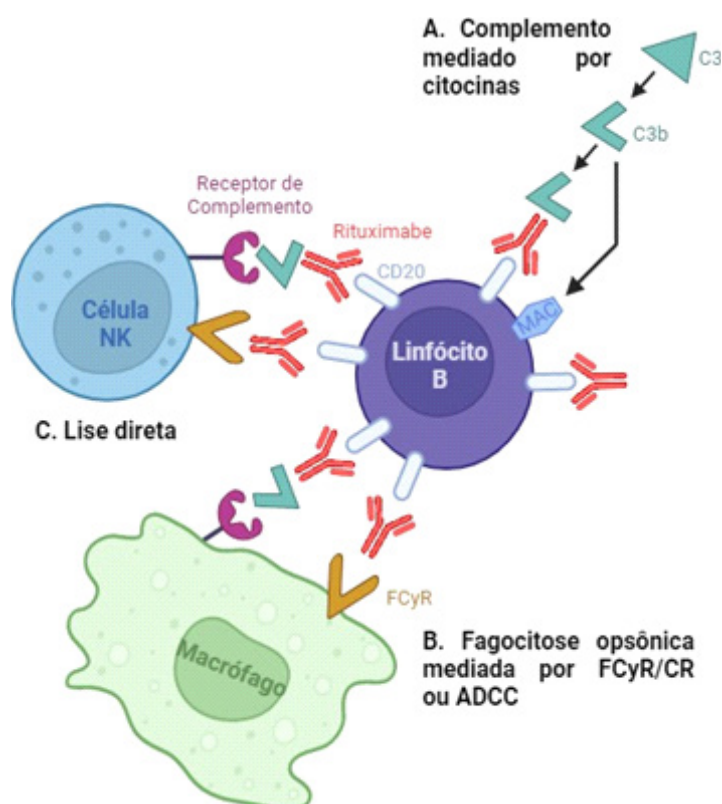


Figura 2. Mecanismo de ação do tratamento de SS por meio de anticorpo monoclonal Rituximabe.

Essas diferentes estratégias terapêuticas têm como objetivo central aliviar os sintomas, melhorar a função lacrimal e salivar e proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes com Síndrome de Sjögren.

CONCLUSÃO

Considerando todo o exposto, pode-se concluir que a SS é uma doença autoimune complexa que pode afetar as glândulas exócrinas, resultando em sintomas de secura ocular e oral, além de outros sintomas sistêmicos. A patogênese da doença envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, que levam a um desequilíbrio do sistema imune inato e adaptativo, culminando em inflamação crônica e dano tecidual nas glândulas afetadas. Embora a síndrome de Sjögren primária e secundária apresentem algumas diferenças clínicas e etiológicas, ambas compartilham características comuns de disfunção das glândulas exócrinas e ativação do sistema imune adaptativo.

Atualmente, não há cura para a SS, mas existem várias opções terapêuticas disponíveis para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas deve levar em consideração a complexidade da patogênese da Síndrome de Sjögren e a heterogeneidade clínica da doença, a fim de melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos dos pacientes afetados.

Agradecimentos

Gostaríamos de expressar nossos agradecimentos aos Professores Dr. Antonio José de Pinho, Dr. Roberto Nepomuceno e Dra. Tania Soares do Curso de Medicina da Faculdade São Leopoldo Mandic, pela orientação e suporte durante a elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Freitas TMC, Medeiros AMC, Oliveira PT, Lima KC. Síndrome de Sjögren: revisão de literatura e acompanhamento de um caso clínico. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2004 Mar;70(2):283-8.
- Bartunková J, Sedivá A, Vencovsky J, Tesar V. Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:381-6.
- Carvalho JC, Lana MS. *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9-16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>.
- Aragona P, Magazzu G, Macchia G, Bartolone S, Di Pasquale G, Vitali C, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1306-11.
- Saghafi M, Abdolahi N, Orang R, Hatf MR, Molseghi MH. *Helicobacter Pylori* Infection in Sjögren's Syndrome: Co-incidence or Causality? *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(3):238-241.
- Goldman L, Schafer AI, editors. *Cecil Medicina*. 26th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2020.
- Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editors. *CURRENT Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 3a ed. Porto Alegre: AMGH; 2014.
- Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):233-242.
- Björk BC, Solomon D. The publishing delay in scholarly peer-reviewed journals. *J Informetr*. 2013;7(4):914-923.
- Fox RI. Henrik Sjögren: the man behind the syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 Aug;15(3):507-13.
- Helmick CG, et al. The Prevalence and Incidence of Sjögren's Syndrome in two Large American Health Plan Populations. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):235-241.
- Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med*. 2020.

14. Ramos-Casals M, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):452-60.
15. Jacobsen H, Klein SL. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. *Front Immunol*. 2021 Aug 31;12.
16. Melo TS, Beltrão RC, Mendonça A de FT de, Duarte ALBP, Gueiros LA. Sicca symptoms in post-acute COVID-19 syndrome. *Oral Dis*. 2022 Feb 23.
17. Fox PC. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
18. Mandel L. Sjogren's Syndrome: Clinical Aspects. *Clinical Rheumatology*. 2004 Dec;23(6):641-5.
19. Rhodus NL. Sjögren's Syndrome. *Quintessence International*. 1999 Jul 1;30(7):689-99.
20. Felberg S, Dantas PEC. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2006 Nov;69(6):959-63. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492006000600032>.
21. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8.
22. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):3-18.
23. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi- organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2014;53(5):839-44.
24. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47
25. Kuklinski E, Asbell PA. Sjogren's syndrome from the viewpoint of ophthalmology. *Clin Immunol*. 2017;182:55-61.
26. Priori R, Minniti A, Derme M, et al. Sexual quality of life in women with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1427-31.
27. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjogren's syndrome: literature review on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol*. 2010;20(2):123-9.
28. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol*. 2014;14(1):14-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307005/>.
29. Zandbelt MM, van den Hoogen FH, de Wilde PC, van den Berg PJ, Schneider HG, van de Putte LB. Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001 May;60(5):511-3.
30. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Sep;21(5):465-70. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283283eba21.
31. Speight PM, Jordan R. The molecular pathology of Sjögren's syndrome. In: Isenberg DA, Horsfall A, editores. *Autoimmune diseases-focus on Sjögren's syndrome*. Oxford: Bios Scientific Publishers; 1994. p. 25-42.
32. Cawson RA. *Color Atlas of Oral Disease: Clinical and Pathologic Correlations*. 2nd ed. Wolfe; 1994.
33. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):544-556. doi: 10.1038/nrrheum.2013.110.
34. Verstappen GM, Pringle S, Bootsma H, et al. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:333-348. doi: 10.1038/s41584-021-00605-2.
35. Cecin HA, Ximenes AC, Samara AM, Brenol JCT, Santiago MB, Chahade WH. *Tratado brasileiro de reumatologia*. São Paulo: Editora Atheneu; 2015.
36. Van Ginkel MS, Glaudemans AWJM, van der Vegt B, Mossel E, Kroese FGM, Bootsma H, Vissink A. Imaging in Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Med*. 2020 Aug 3;9(8):2492.
37. Srivastava A, Makarenkova HP. Innate Immunity and Biological Therapies for the Treatment of Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8198.
38. Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol*. 2017;44(2):135-42. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.931457>.
39. Fauci AS, Langford CA. *Reumatologia de Harrison*. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
40. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):10-22.
41. Porth CM, Grossman SJ. *Porth Fisiopatologia*. 9a ed. Guanabara Koogan; 2015.

42. Aragona P. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol*. 2002 Aug 1;86(8):879-84.
43. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):931-939. doi: [10.1056/NEJMcp1702514](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514).
44. Gündüz K, Özdemir Ö. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2009;72(4):438-42.
45. Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Avellini C, Carotti M, et al. Interferon alpha-2 (IFN alpha 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Jul-Aug;14(4):367-71.
46. Pilson Q, Smith S, Jefferies CA, et al. miR-744-5p contributes to ocular inflammation in patients with primary Sjogren's Syndrome. *Nat Sci Rep*. 2020;10:7484. doi: [10.1038/s41598-020-64422-5](https://doi.org/10.1038/s41598-020-64422-5).
47. Thalayasingam N, Baldwin K, Judd C, Ng WF. New developments in Sjogren's syndrome. *Oxford Rheumatology*. 2021 Dec 24;60(Suppl 6):vi53-vi61.

Aprovado: 12/12/2023
Publicação online: 28/6/2024